

Buku Referensi
Diagnosis Medis & Tatalaksana Terupdate
Kelainan Lipid

Michael J. Blaha, MD, MPH



HM Publisher

Penerbit

CV Hanif Medisiana

Jl. Sirna Raga no 99, 8 Ilir, Ilir Timur 3, Palembang, Sumatera Selatan,

HP 081949581088, Email: hippocrates@medicalcoaching.page

"Hipotesis Lipid" pada penyakit kardiovaskular (CVD) — menyatakan bahwa kolesterol adalah penyebab dalam perkembangan penyakit kardiovaskular aterosklerotik (ASCVD) dan bahwa penurunan kolesterol dikaitkan dengan tingkat kejadian kardiovaskular yang lebih rendah — secara umum diterima di seluruh komunitas medis. Untuk pasien dengan CVD yang diketahui (pencegahan sekunder), penelitian telah menunjukkan bahwa penurunan kolesterol menyebabkan penurunan yang konsisten dalam kematian total dan kejadian kardiovaskular berulang pada pria dan wanita; penelitian lain telah mendokumentasikan penurunan angka kematian dan kejadian pada pasien paruh baya dan lebih tua. Di antara pasien tanpa CVD (pencegahan primer), data umumnya konsisten, dengan tingkat kejadian kardiovaskular, mortalitas penyakit jantung, dan semua penyebab kematian berbeda di antara penelitian. Pedoman pengobatan telah dirancang untuk membantu dokter dalam memilih pasien untuk terapi penurun kolesterol berdasarkan pada risiko keseluruhan mengembangkan CVD serta kadar kolesterol dasar mereka.

Ada beberapa kelainan genetik yang memberikan informasi tentang patogenesis penyakit terkait lipid. Hiperkolesterolemia familial, jarang terjadi pada keadaan homozigot (sekitar satu per juta), menyebabkan kadar LDL (low-density lipoprotein) yang sangat tinggi dan CVD dini. Defek genetik yang paling umum melibatkan reseptor LDL yang tidak ada atau rusak, mengakibatkan metabolisme LDL yang tidak diatur, mutasi genetik dari apolipoprotein B, atau peningkatan fungsi dalam proprotein convertase subtilisin / kexin tipe 9 (PCSK9), protein yang mengatur pemecahan reseptor LDL. Pasien dengan dua gen abnormal (homozigot) memiliki tingkat yang sangat tinggi — hingga delapan kali lipat normal — dan datang dengan penyakit aterosklerotik pada masa kanak-kanak. Pasien dengan dua gen abnormal (homozigot) mungkin memerlukan transplantasi hati atau plasmaferesis untuk memperbaiki kelainan lipid yang parah; pengobatan dini dengan statin tampaknya memberikan manfaat seumur hidup pada pasien tersebut. Mereka dengan satu gen yang rusak (heterozigot) memiliki konsentrasi LDL hingga dua atau tiga kali lipat

normal; orang dengan kondisi ini dapat mengembangkan CVD di usia 30-an atau 40-an.

Kondisi langka lainnya disebabkan oleh kelainan lipoprotein lipase, enzim yang memungkinkan jaringan perifer mengambil trigliserida dari kilomikron dan partikel lipoprotein densitas sangat rendah (VLDL). Pasien dengan kondisi ini, salah satu penyebab sindrom kilomikronemia familial, akan mengalami hipertrigliseridemia dengan pankreatitis berulang dan hepatosplenomegali pada masa kanak-kanak.

Banyak kelainan genetik lain dari metabolisme lipid diberi nama untuk kelainan yang dicatat ketika dilakukan serum dielektroforesis (misalnya, disbetalipoproteinemia) atau dari kombinasi kelainan lipid dalam keluarga (misalnya, hiperlipidemia gabungan familial).

Kapan Harus Merujuk

- Kelainan genetik terkait metabolisme lipid yang diketahui.
- Riwayat hiperlipidemia atau aterosklerosis dini dalam keluarga.

- Kolesterol LDL serum atau trigliserida yang sangat tinggi, atau kolesterol serum *high-density lipoprotein* (HDL) yang sangat rendah.

Chyzyk V et al. Familial chylomicronemia syndrome: a rare but devastating autosomal recessive disorder characterized by refractory hypertriglyceridemia and recurrent pancreatitis. *Trends Cardiovasc Med.* 2020 Feb;30(2):80–5. [PMID: 31003756]

Hegele RA et al. Rare dyslipidaemias, from phenotype to genotype to management: a European Atherosclerosis Society task force consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Jan;8(1):50–67. [PMID: 31582260]

Khera AV et al. Diagnostic yield and clinical utility of sequencing familial hypercholesterolemia genes in patients with severe hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Jun 7;67(22):2578–89. [PMID: 27050191]

Sniderman AD et al. Apolipoprotein B particles and cardiovascular disease: a narrative review. *JAMA Cardiol.* 2019 Oct 23. [Epub ahead of print] [PMID: 31642874]

FRAKSI LIPID DAN RESIKO PENYAKIT KARDIOVASKULAR

Di serum, kolesterol dibawa oleh 3 lipoprotein berbeda: VLDL, LDL, dan HDL. Kolesterol total setara dengan jumlah total dari 3 komponen ini:

$$\text{Total kolesterol} = \text{kolesterol HDL} + \text{VLDL} + \text{LDL}$$

Dengan menggunakan asumsi ini, persamaan Friedewald mengatakan bahwa jumlah kolesterol LDL dapat diperkirakan sebagai:

$$\text{LDL cholesterol (mg/dL)} = \text{Total cholesterol (mg/dL)} - \text{HDL cholesterol (mg/dL)} - \frac{\text{Triglycerides (mg/dL)}}{5}$$

Ketika menggunakan unit dalam SI, persamaan ini menjadi:

$$\text{LDL cholesterol (mmol/L)} = \text{Total cholesterol (mmol/L)} - \text{HDL cholesterol (mmol/L)} - \frac{\text{Triglycerides (mmol/L)}}{2.2}$$

Penelitian modern mempertanyakan beberapa asumsi yang mendasari persamaan Friedewald, terutama asumsi bahwa VLDL selalu paling baik diperkirakan sebagai trigliserida / 5, yang tidak akurat ketika trigliserida di atas 150 mg / dL dan ketika kolesterol LDL

kurang dari 70 mg / dL. Oleh karena itu, banyak laboratorium komersial telah beralih ke persamaan Martin / Hopkins, yang menggunakan faktor fleksibel untuk memperoleh VLDL dari trigliserida (bukan selalu menggunakan 5). Persamaan Martin / Hopkins mengurangi perkiraan sistematis kolesterol LDL ketika trigliserida lebih besar dari 150 mg / dL dan LDL kurang dari 70 mg / dL, dan lebih akurat dalam memperkirakan LDL dari spesimen darah yang tidak puasa.

Kolesterol non-HDL semakin dikenal sebagai ukuran penting dari jumlah total partikel lipid aterogenik yang mengandung apolipoprotein B. Kolesterol non-HDL dihitung dengan rumus: kolesterol total - kolesterol HDL. Keunggulan kolesterol non-HDL adalah diukur secara langsung, tidak memerlukan biaya tambahan, kurang sensitif terhadap status puasa, dan merupakan prediktor risiko kardiovaskular yang lebih baik dibandingkan dengan kolesterol LDL.

Lipoprotein (a), subfraksi LDL yang sebagian besar ditentukan secara genetik, juga telah dikenali sebagai faktor penyebab aterosklerosis. Mengukur lipoprotein (a) pada pasien dengan riwayat keluarga yang kuat, dengan

manifestasi ASCVD dini, atau dengan hiperkolesterolemia familial berguna. *National Lipid Association* juga merekomendasikan penapisan berantai pada anggota keluarga penderita hiperkolesterolemia berat. Kadar lebih dari 50 mg / dL atau lebih dari 100 nmol / L dianggap diatas normal. Pedoman *European Society of Cardiology / European Atherosclerosis Society (ESC / EAS)* 2019 merekomendasikan pengukuran lipoprotein (a) satu kali untuk semua orang dewasa untuk mengidentifikasi mereka yang memiliki nilai sangat tinggi (lebih dari 180 mg / dL atau lebih besar dari 430 nmol / L). Terapi oligonukleotida antisense baru yang diarahkan pada lipoprotein (a) saat ini sedang diuji dalam uji coba fase 3 pada pasien dengan infark miokard sebelumnya. Saat ini, lipoprotein (a) digunakan sebagai faktor peningkat risiko yang mendukung pengobatan statin dini.

Sulit untuk menetapkan kisaran "normal" untuk lipid serum. Ini karena nilai kolesterol kita jauh lebih tinggi daripada nenek moyang evolusi kita (yang kolesterol LDL-nya mungkin 30-50 mg / dL) dan karena nilai rata-rata bervariasi di seluruh dunia. Rata-rata kadar

kolesterol LDL saat ini menurun di Amerika Serikat, termasuk di kalangan kaum muda. Saat ini tidak ada bukti yang tersedia bahwa kadar kolesterol orang dewasa bisa "terlalu rendah"; artinya, tidak ada bukti bahwa kolesterol LDL yang sangat rendah dikaitkan dengan efek samping apa pun (misalnya, disfungsi kognitif).

Quispe R et al. Accuracy of low-density lipoprotein cholesterol estimation at very low levels. *BMC Med.* 2017 Apr 20;15(1):83. [PMID: 28427464]

Sathiyakumar V et al. Fasting dibandingkan nonfasting and low-density lipoprotein cholesterol accuracy. *Circulation.* 2018 Jan 2;137(1):10–9. [PMID: 29038168]

Wilson DP et al. Use of lipoprotein(a) in clinical practice: a biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol.* 2019 May–Jun;13(3):374–92. [PMID: 31147269]

EFEK TERAPEUTIK DARI PENURUNAN KOLESTEROL

Mengurangi kadar kolesterol pada pria paruh baya yang sehat tanpa penyakit jantung koroner (PJK) (dalam studi pencegahan primer) mengurangi risiko berbanding lurus dengan penurunan kolesterol LDL. Orang dewasa yang

dirawat memiliki penurunan yang signifikan secara statistik dan penting secara klinis dalam tingkat infark miokard, kasus angina baru, kebutuhan untuk bypass arteri koroner atau prosedur revaskularisasi lainnya, penyakit arteri perifer, dan stroke. *The West of Scotland Study* menunjukkan penurunan 31% pada infark miokard pada pria paruh baya yang diobati dengan pravastatin dibandingkan dengan plasebo. Penelitian Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention (AFCAPS / TexCAPS) menunjukkan hasil yang serupa dengan lovastatin. Seperti halnya intervensi pencegahan primer, sejumlah besar pasien sehat perlu dirawat untuk mencegah satu kejadian. Jumlah pasien yang perlu diobati (NNT) untuk mencegah satu infark miokard nonfatal atau satu kematian penyakit arteri koroner dalam dua penelitian ini masing-masing adalah 46 dan 50. Studi Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT) tentang atorvastatin pada orang dengan hipertensi dan faktor risiko lain tetapi tanpa PJK menunjukkan penurunan 36% kejadian PJK. Justifikasi Penggunaan Statin dalam Pencegahan: Uji Coba Intervensi Mengevaluasi Rosuvastatin (JUPITER) menunjukkan

penurunan 44% pada titik akhir gabungan infark miokard, stroke, revaskularisasi, rawat inap untuk angina tidak stabil, atau kematian akibat kardiovaskular pada kedua pria dan wanita. NNT selama 1 tahun untuk mencegah satu kejadian adalah 169. Uji coba Evaluasi Pencegahan Hasil Jantung (HOPE-3) dari rosuvastatin menunjukkan penurunan 24% pada kejadian kardiovaskular. NNT selama 5,6 tahun adalah 91.

Studi pencegahan primer telah menemukan efek yang kurang konsisten pada angka mortalitas total. Studi di West of Scotland menemukan penurunan 20% pada tingkat mortalitas total, cenderung signifikan secara statistik. Studi AFCAPS / TexCAPS dengan lovastatin tidak menunjukkan perbedaan dalam kematian total. Trial Pengobatan Antihipertensi dan Penurun Lipid untuk Mencegah Serangan Jantung (ALLHAT-LLT) juga tidak menunjukkan penurunan baik dalam semua penyebab kematian atau kejadian PJK ketika pravastatin dibandingkan dengan perawatan biasa. Orang yang diobati dengan atorvastatin dalam studi ASCOT mengalami penurunan mortalitas sebesar 13%, tetapi hasilnya tidak signifikan secara statistik. Uji coba

JUPITER menunjukkan penurunan 20% kematian yang signifikan secara statistik dari penyebab apa pun. NNT selama 1 tahun adalah 400. Percobaan HOPE-3 menunjukkan penurunan 7% pada semua penyebab kematian, tetapi hasilnya tidak signifikan secara statistik. Dalam studi pencegahan sekunder di antara pasien dengan CVD, manfaat penurunan kolesterol lebih jelas. Percobaan besar dengan statin telah menunjukkan penurunan yang signifikan dalam kejadian kardiovaskular, kematian kardiovaskular, dan semua penyebab kematian pada pria dan wanita dengan penyakit arteri koroner. NNT untuk mencegah infark miokard nonfatal atau kematian penyakit arteri koroner dalam penelitian ini adalah antara 12 dan 34. Penurunan kolesterol agresif dengan agen ini menyebabkan regresi plak aterosklerotik pada beberapa pasien, mengurangi perkembangan aterosklerosis pada cangkang vena saphena, dan dapat memperlambat atau membalikkan aterosklerosis arteri karotis. Hasil dengan golongan pengobatan lain, terutama yang memiliki efek kecil pada LDL atau reseptor LDL, kurang konsisten. Misalnya, pasien yang diobati dengan gemfibrozil mengalami lebih

sedikit kejadian kardiovaskular, tetapi tidak ada manfaat pada semua penyebab kematian bila dibandingkan dengan plasebo. Manfaat dan efek samping penurunan kolesterol mungkin spesifik untuk setiap jenis atau mekanisme obat; klinisi tidak dapat berasumsi bahwa efek obat baru dengan mekanisme kerja baru akan digeneralisasikan ke kelas pengobatan lain.

Perbedaan dalam kejadian absolut yang menurunkan antara studi pencegahan primer dan sekunder menyoroti aspek kritis dari penurunan kolesterol klinis. Manfaat bersih dari penurunan kolesterol tergantung pada risiko yang mendasari ASCVD serta risiko penyakit lain yang bersaing. Pada pasien paruh baya dengan aterosklerosis dan kolesterol tinggi, angka morbiditas dan mortalitas tinggi, dan tindakan yang mengurangi risiko terkait kolesterol lebih mungkin memberikan manfaat bersih yang kuat bagi pasien. Pada pasien yang lebih tua dengan sedikit aterosklerosis dan kadar kolesterol yang lebih rendah, mungkin tidak ada manfaat bersih yang berarti untuk menurunkan kolesterol.

- Arnett DK et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Sep 10;74(10):1376–414. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2019 Sep 10;74(10):1428–9. [PMID:30894319]
- Collins R et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet.* 2016 Nov 19;388(10059):2532–61. Erratum in: *Lancet.* 2017 Feb 11;389(10069):602. [PMID: 27616593]
- Grundy SM et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: executive summary. *Circulation.* 2019 Jun 18;139(25):e1046–81. [PMID: 30565953]
- Michos ED et al. Lipid management for the prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2019 Oct 17;381(16):1557–67. [PMID: 31618541]
- Navarese EP et al. Association between baseline LDL-C level and total and cardiovascular mortality after LDL-C lowering: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2018 Apr 17;319(15):1566–79. [PMID: 29677301]
- Ray KK et al. Pharmacological lipid-modification therapies for prevention of ischaemic heart disease: current and future options. *Lancet.* 2019 Aug 24;394(10199):697–708. [PMID: 31448741]

KONDISI SEKUNDER YANG MEMPENGARUHI METABOLISME LIPID

Beberapa faktor, termasuk obat-obatan, dapat mempengaruhi lipid serum. Hal ini penting karena dua alasan: kadar lipid yang abnormal (atau perubahan kadar lipid) mungkin merupakan tanda yang muncul dari beberapa kondisi ini, dan koreksi kondisi yang mendasarinya dapat meniadakan kebutuhan untuk mengobati kelainan lipid yang tampak jelas. Penyakit tiroid, terutama hipotiroidisme, dikaitkan dengan LDL yang tinggi. Diabetes melitus dan penggunaan alkohol yang tidak terkontrol dengan baik, khususnya, umumnya terkait dengan kadar trigliserida tinggi yang menurun seiring dengan perbaikan kontrol glikemik atau pengurangan penggunaan alkohol. Jadi, penyebab sekunder dari lipid darah tinggi harus dipertimbangkan pada setiap pasien dengan kelainan lipid sebelum terapi penurunan lipid dimulai. Dalam kebanyakan kasus, pemeriksaan khusus tidak diperlukan: riwayat dan pemeriksaan fisik sudah cukup.

PRESENTASI KLINIS

Kebanyakan pasien dengan kadar kolesterol tinggi tidak memiliki gejala atau tanda khusus. Sebagian besar pasien dengan kelainan lipid dideteksi oleh laboratorium, baik sebagai bagian dari pemeriksaan pasien CVD atau sebagai bagian dari strategi skrining pencegahan. Kadar kilomikron atau partikel VLDL yang sangat tinggi (kadar trigliserida di atas 1000 mg / dL atau 10 mmol / L) menyebabkan pembentukan xantoma erupsi (Gambar 28-1) (papula merah-kuning, terutama di bokong). Konsentrasi LDL yang tinggi menyebabkan xantoma tendon pada tendon tertentu (Achilles, patella, punggung tangan). Xantoma semacam itu biasanya menunjukkan salah satu hiperlipidemia genetik yang mendasari. Lipemia retinalis (pembuluh darah berwarna krem di fundus) dapat terlihat pada kadar trigliserida yang sangat tinggi (di atas 2000 mg / dL atau 20 mmol / L).



Gambar 28–1. Xanthomas erupsi di lengan seorang pria yang hiperlipidemia dan diabetes melitus tidak diobati. (Digunakan dengan izin, dari Richard P. Usatine, MD, dalam Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, Chumley H. *The Color Atlas of Family Medicine*, edisi ke-2. McGraw-Hill, 2013.)

PENAPISAN DAN TERAPI KOLESTEROL DARAH YANG TINGGI

Meskipun skrining pada semua anak untuk gangguan kolesterol masih kontroversial, semua orang dewasa harus memeriksakan lipidnya sebelum usia paruh baya. Pasien dengan CVD dan diabetes layak mendapatkan pemeriksaan paling cermat dari lipid mereka karena pasien ini berada pada risiko tertinggi untuk menderita manifestasi tambahan dalam waktu dekat dan dengan

demikian memiliki manfaat terbesar dari penurunan lipid. Tindakan pengurangan risiko tambahan untuk aterosklerosis dibahas dalam Bab 10; penurunan lipid harus menjadi salah satu aspek dari program untuk mengurangi perkembangan dan efek aterosklerosis.

Strategi skrining dan pengobatan terbaik untuk orang dewasa yang tidak menderita ASCVD masih kurang jelas. Beberapa algoritma telah dikembangkan untuk memandu dokter dalam pengambilan keputusan pengobatan, tetapi keputusan manajemen harus selalu berdasarkan pada risiko pasien untuk memaksimalkan keuntungan bersih.

Pedoman *American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC)/ Multi-society 2018* merekomendasikan skrining untuk semua orang dewasa berusia 20 tahun atau lebih untuk kolesterol darah tinggi. *United States Preventive Services Task Force (USPSTF) 2016* merekomendasikan untuk memulai skrining pada usia 20 tahun hanya jika ada faktor risiko kardiovaskular lain seperti penggunaan tembakau, diabetes, hipertensi, obesitas, atau riwayat keluarga dengan CVD prematur. Untuk pria tanpa faktor risiko lain, skrining dianjurkan

dimulai pada usia 35 tahun. Untuk wanita dan pria berusia 20 hingga 35 tahun tanpa peningkatan risiko, USPSTF tidak membuat rekomendasi untuk atau menentang skrining rutin untuk gangguan lipid. Meskipun tidak ada interval yang ditetapkan untuk skrining, skrining dapat diulang setiap 5 tahun untuk mereka dengan risiko rata-rata atau rendah dan lebih sering untuk mereka yang levelnya mendekati ambang terapeutik.

Individu tanpa CVD harus menghitung risiko CVD 10 tahun mereka, dengan risiko seumur hidup juga dipertimbangkan. Meskipun mereka dengan kolesterol LDL lebih dari 190 mg / dL (4,91 mmol / L) direkomendasikan untuk pengobatan terlepas dari risiko CVD mereka selama 10 tahun, semua pasien lain direkomendasikan untuk pengobatan berdasarkan keseluruhan risiko kardiovaskular mereka. Sementara kalkulator lain (seperti SCORE atau QRISK) mungkin lebih sesuai untuk belahan dunia lain, metode terbaik untuk memperkirakan risiko 10 tahun di Amerika Serikat adalah Pooled Cohort Equations. Pertama kali diperkenalkan dalam pedoman ACC / AHA 2013, *Pooled Cohort Equations* mencakup persamaan terpisah untuk

pasien kulit putih dan kulit hitam dan memperkirakan risiko 10 tahun serangan jantung, stroke, dan kematian akibat kardiovaskular. Ini merupakan kemajuan dari kalkulator 10 tahun Framingham yang lebih dahulu, yang hanya mencakup penyakit jantung koroner tetapi tidak untuk risiko stroke. Pengukur risiko ACC / AHA dapat diakses dari <http://www.cvriskcalculator.com/>, dan aplikasi seluler tersedia untuk diunduh. Meskipun telah terbukti melebih-lebihkan risiko di beberapa populasi modern, termasuk mereka yang setidaknya memiliki status sosial ekonomi sedang, prediktor risiko ACC / AHA tetap menjadi titik awal yang sangat baik untuk diskusi risiko. Versi kalkulator yang dikalibrasi ulang tersedia untuk negara-negara di seluruh dunia. Model LIFECVD adalah yang terbaik untuk menggambarkan risiko seumur hidup dan manfaat terapi (<https://www.u-prevent.com/enGB/HealthyCalculator/HealthyCalculator>).

Pengambilan keputusan bersama adalah bagian sentral dari manajemen kolesterol dalam pencegahan primer. Oleh karena itu, pedoman AHA / ACC / Multi-society 2018 dan pedoman pencegahan primer ACC/AHA

2019 mengidentifikasi serangkaian "faktor peningkatan risiko" yang mungkin mempengaruhi seorang dokter dan pasien untuk memilih pengobatan penurun kolesterol. Tabel 28-1 mencantumkan faktor-faktor peningkatan risiko yang dapat dipertimbangkan, terutama untuk pasien dengan risiko ambang batas hingga menengah (5-20% risiko kardiovaskular 10 tahun).

Tabel 28–1. Faktor peningkat risiko yang membantu mengidentifikasi pasien yang paling diuntungkan dari terapi penurun lipid: Panduan AHA / ACC / Multi-society 2018.

Riwayat penyakit prematur dalam keluarga (pria, usia <55 tahun; wanita, usia <65 tahun)
Hiperkolesterolemia primer (kolesterol LDL, 160–189 mg / dL [4,1–4,8 mmol / L]; kolesterol non-HDL, 190–219 mg / dL [4,9–5,6 mmol / L])
Sindrom metabolik
Penyakit ginjal kronis (bukan penyakit ginjal stadium akhir)
Kondisi peradangan kronis, seperti psoriasis, rheumatoid arthritis, atau HIV / AIDS
Riwayat preeklamsia atau menopause dini sebelum usia 40 tahun
Ras / etnis berisiko tinggi (mis., Keturunan Asia Selatan)

Trigliserida tinggi terus-menerus ≥ 175 mg / dL
Peningkatan protein C-reaktif sensitivitas tinggi (≥ 2.0 mg / L)
Peningkatan lipoprotein (a) (≥ 50 mg / dL atau ≥ 125 nmol / L)
Peningkatan apolipoprotein B (≥ 130 mg / dL)
Indeks brakialis pergelangan kaki $<0,9$

Penting diketahui bahwa, pedoman AHA / ACC / Multi-society 2018 dan Pedoman pencegahan primer ACC / AHA 2019 juga mengidentifikasi kadar kalsium arteri koroner sebagai tes terbaik tunggal untuk stratifikasi risiko tambahan. Kadar kalsium arteri koroner adalah CT scan tanpa kontras sederhana yang membutuhkan waktu sekitar 10–15 menit, dikaitkan dengan sekitar 1 mSv radiasi, dan biaya antara \$ 75 dan \$ 300. Berbeda dengan faktor peningkat risiko, yang mungkin mengarahkan dokter dan pasien ke arah pengobatan, skor kalsium arteri koroner juga dapat membantu mengidentifikasi pasien yang kemungkinan tidak mendapat manfaat dari terapi penurunan kolesterol. Misalnya, ketika kadar kalsium arteri koroner tidak ditemukan dengan tanpa adanya merokok atau diabetes, pasien berisiko rendah dan kecil

kemungkinannya untuk menerima manfaat bersih dari terapi; sebaliknya, pemeriksaan kalsium arteri kalsium dapat diulangi dalam waktu kurang lebih 5 tahun. USPSTF tidak mendukung penilaian kalsium sebagai tes skrining yang luas; alih-alih tes tersebut harus disediakan untuk situasi di mana data tambahan akan menginformasikan pengambilan keputusan bersama dan berpotensi mengubah keputusan terapeutik.

Statin hampir selalu menjadi terapi lini pertama. Keputusan pemberian terapi didasarkan dari adanya klinis CVD atau diabetes, kolesterol LDL yang lebih dari 190 mg / dL (4,91 mmol / L), usia pasien, dan perkiraan risiko 10 tahun mengembangkan CVD. Pedoman AHA / ACC / *Multi-society* 2018 mendefinisikan empat kelompok pasien yang mendapat manfaat dari obat statin: (1) individu dengan ASCVD klinis; (2) individu dengan peningkatan primer kolesterol LDL lebih dari 190 mg / dL (4,91 mmol / L); (3) individu berusia 40-75 tahun dengan diabetes dan LDL lebih dari atau sama dengan 70 mg / dL (1,81 mmol / L); dan (4) individu berusia 40-75 tahun tanpa ASCVD klinis atau diabetes, dengan LDL 70–189

mg / dL (1,81–4,91 mmol / L), dan perkiraan risiko CVD 10 tahun sebesar 7,5% atau lebih tinggi.

Ezetimibe dan inhibitor PCSK9 merupakan rekomendasi terkuat sebagai terapi lini kedua untuk pasien dengan (1) CVD yang LDL-nya pada terapi statin tetap di atas ambang pengobatan 70 mg / dL atau (2) kemungkinan hiperkolesterolemia familial dengan LDL awal lebih besar dari 190 mg / dL (4,91 mmol / L) yang LDL-nya tetap di atas ambang pengobatan 100 mg / dL. Pada pasien risiko tinggi, terapi ezetimibe disukai sebagian karena biaya yang lebih rendah, sedangkan pada pasien risiko sangat tinggi, terapi penghambat PCSK9 harus dipertimbangkan.

Skrining dan Tatalaksana pada Pasien Wanita

Panduan skrining dan pengobatan di atas dirancang untuk pria dan wanita. Studi meta-analisis yang melibatkan wanita dengan penyakit jantung yang diketahui telah menemukan bahwa statin mencegah infark miokard berulang pada wanita. Meskipun sebagian besar ahli merekomendasikan penerapan pedoman pencegahan

primer yang sama untuk wanita seperti untuk pria, dokter harus menyadari ketidakpastian di bidang ini. Memperkirakan risiko kardiovaskular 10 tahun sangat penting pada wanita karena persentase wanita yang lebih besar daripada pria akan memperkirakan risiko kardiovaskular 10 tahun di bawah 7,5% per tahun dan oleh karena itu disarankan untuk tidak menggunakan statin kecuali LDL mereka sangat tinggi (lebih dari 190 mg / dL [4,91 mmol / L]).

Skrining dan Tatalaksana pada Pasien Lansia

Meta-analisis dari bukti yang menghubungkan kolesterol dengan CVD pada orang dewasa yang lebih tua menunjukkan bahwa kolesterol merupakan faktor risiko yang lemah untuk CVD untuk orang-orang yang berusia di atas 75 tahun. Uji klinis jarang melibatkan orang-orang seperti itu. Satu pengecualian adalah Studi *Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk* (PROSPER). Dalam penelitian ini, pasien lanjut usia dengan CVD (pencegahan sekunder) mendapat manfaat dari terapi statin, sedangkan mereka yang tidak CVD (pencegahan primer) tidak mendapatkan manfaat dari terapi statin.

Pedoman AHA / ACC / Multi-masyarakat 2018 menyarankan melanjutkan pengobatan statin pada pasien berusia di atas 75 tahun yang memiliki CVD. Pedoman, bagaimanapun, menyarankan untuk secara selektif merawat pasien yang berusia di atas 75 tahun yang tidak memiliki bukti CVD. Keputusan pasien individu untuk menghentikan terapi statin harus didasarkan pada status fungsional secara keseluruhan dan harapan hidup, komorbiditas, dan preferensi pasien dan harus dibuat dalam konteks dengan tujuan terapeutik secara keseluruhan dan keputusan akhir hidup (*end-of life decision*).

Arnett DK et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Sep 10;74(10):1376–414. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2019 Sep 10;74(10):1428–9. [PMID: 30894319]

Cardoso R et al. Selective use of coronary artery calcium testing for shared decision making: guideline endorsed and ready for prime time. *Ann Intern Med*. 2019 Feb 19;170(4):262–3. [PMID: 30743262]

- Dixon DL et al. Recent updates on the use of PCSK9 inhibitors in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2019 Mar 16;21(5):16. [PMID: 30877491]
- Greenland P et al. Coronary calcium score and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Jul 24;72(4):434–47. [PMID: 30025580]
- Grundy SM et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: executive summary. *Circulation*. 2019 Jun 18;139(25):e1046–81. [PMID: 30565953]
- Jaspers NEM et al. Prediction of individualized lifetime benefit from cholesterol lowering, blood pressure lowering, antithrombotic therapy, and smoking cessation in apparently healthy people. *Eur Heart J*. 2020 Mar 14;41(11):1190–9. [PMID: 31102402]
- Mach F et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020 Jan 1;41(1):111–88. [PMID: 31504418]
- Michos ED et al. Lipid management for the prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2019 Oct 17;381(16):1557–67. [PMID: 31618541]
- Miedema MD et al. Statin eligibility, coronary artery calcium, and subsequent cardiovascular events according to the 2016 United States Preventive Services Task Force (USPSTF) statin guidelines: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Heart Assoc*. 2018 Jun 13;7(12):e008920. [PMID: 29899017]

TATALAKSANA KOLESTEROL HDL TINGGI

Pengurangan kolesterol LDL dengan statin hanyalah salah satu bagian dari program untuk mengurangi risiko CVD. Tindakan lain — termasuk diet, olahraga, berhenti merokok, pengendalian hipertensi, pengendalian diabetes, dan terapi antitrombotik — juga sangat penting. Misalnya, olahraga (dan penurunan berat badan) dapat menurunkan kolesterol LDL dan meningkatkan HDL.

Penggunaan obat-obatan untuk menaikkan kolesterol HDL belum terbukti memberikan manfaat tambahan. Misalnya, penghambat protein transfer ester kolesterol adalah kelas obat yang sedang diselidiki untuk meningkatkan kadar HDL; namun, agen di kelas ini belum terbukti efektif dalam melakukannya. Penambahan niacin ke statin juga telah dipelajari dengan cermat dalam studi AIM-HIGH dan studi HPS2-THRIVE pada pasien dengan risiko tinggi untuk CVD dan terbukti tidak menghasilkan manfaat lebih lanjut (yaitu, untuk menurunkan parameter risiko kardiovaskular).

Zeman M et al. Niacin in the treatment of hyperlipidemias in light of new clinical trials: has niacin lost its place? *Med Sci Monit.* 2015 Jul 25;21:2156–62. [PMID: 26210594]

Penurunan kolesterol LDL dengan statin hanyalah salah satu bagian dari program untuk mengurangi risiko CVD. Tindakan lain — termasuk diet, olahraga, berhenti merokok, pengendalian hipertensi, pengendalian diabetes, dan terapi antitrombotik — juga sangat penting. Misalnya, olahraga (dan penurunan berat badan) dapat menurunkan kolesterol LDL dan meningkatkan HDL.

Penggunaan obat-obatan untuk menaikkan kolesterol HDL belum terbukti memberikan manfaat tambahan. Misalnya, penghambat protein transfer ester kolesterol adalah kelas obat yang sedang diselidiki untuk meningkatkan kadar HDL; namun, agen di kelas ini belum terbukti efektif dalam melakukannya. Penambahan niacin ke statin juga telah dipelajari dengan cermat dalam studi AIM-HIGH dan studi HPS2-THRIVE pada pasien dengan risiko tinggi untuk CVD dan terbukti tidak menghasilkan manfaat lebih lanjut (yaitu, untuk menurunkan parameter risiko kardiovaskular).

Terapi Diet

Studi terhadap orang dewasa yang tidak dirawat di rumah sakit telah melaporkan hanya sedikit manfaat penurunan kolesterol dari terapi diet individual, biasanya dalam kisaran 5–10% penurunan kolesterol LDL, dan bahkan lebih sedikit dalam jangka panjang. Efek terapi diet, bagaimanapun, mungkin bersifat tambahan; beberapa pasien mengalami penurunan kolesterol LDL yang mencolok — hingga 25-30% penurunan — sedangkan yang lain mengalami peningkatan penting secara klinis. Dengan demikian, hasil terapi diet harus dinilai sekitar 4 minggu setelah inisiasi.

Beberapa pendekatan nutrisi untuk terapi diet telah tersedia. Kebanyakan orang Amerika saat ini makan lebih dari 35% kalori sebagai lemak, 15% di antaranya adalah lemak jenuh. Diet untuk menurunkan kolesterol secara tradisional merekomendasikan pengurangan total lemak hingga 25-30% dan lemak jenuh hingga kurang dari 7% kalori, dengan menghilangkan lemak trans sepenuhnya. Pola makan ini menggantikan lemak, terutama lemak jenuh, dengan karbohidrat. Rencana diet lainnya,

termasuk Dean Ornish Diet dan kebanyakan diet vegetarian, membatasi lemak lebih jauh. Namun, diet rendah lemak dan tinggi karbohidrat dapat menyebabkan resistensi insulin dan penurunan kolesterol HDL.

Strategi alternatif adalah diet Mediterania, yang mempertahankan persentase lemak total sekitar 35-40% dari total kalori tetapi menggantikan lemak jenuh dengan lemak tak jenuh tunggal seperti yang ditemukan dalam minyak kanola dan zaitun, kacang tanah, alpukat, dan minyaknya. Diet ini sama efektifnya dalam menurunkan kolesterol LDL, dan kecil kemungkinannya untuk menurunkan kolesterol HDL. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa diet ini juga dapat dikaitkan dengan penurunan disfungsi endotel, resistensi insulin, dan penanda peradangan vaskular dan dapat menghasilkan resolusi yang lebih baik dari sindrom metabolik daripada diet penurun kolesterol tradisional. Sebuah uji klinis menunjukkan penurunan kejadian kardiovaskular pada orang-orang yang menjalani diet Mediterania yang dilengkapi dengan kacang-kacangan tambahan atau minyak zaitun extra-virgin dibandingkan dengan orang-

orang yang menjalani diet Mediterania standar yang kurang intensif.

Perubahan pola makan lainnya juga dapat menghasilkan perubahan bermanfaat pada lipid darah. Serat larut, seperti yang ditemukan dalam oat bran atau psyllium, dapat menurunkan kolesterol LDL hingga 5–10%. Stanol dan sterol tanaman dapat menurunkan kolesterol LDL hingga 10%. Asupan bawang putih, protein kedelai, vitamin C, dan pecan juga dapat menurunkan kolesterol LDL. Karena oksidasi kolesterol LDL merupakan peristiwa permulaan potensial dalam aterosclerosis, diet kaya antioksidan, yang terutama ditemukan dalam buah-buahan dan sayuran, dapat membantu (lihat Bab 29). Penelitian menunjukkan bahwa ketika semua elemen ini digabungkan menjadi satu resep makanan, dampak diet pada kolesterol LDL mungkin mendekati obat statin, menurunkan kolesterol LDL hampir 30%.

Abdelhamid AS et al. Polyunsaturated fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jul 18;7:CD012345. [PMID: 30019767]

- Arnett DK et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Sep 10;74(10):1376–414. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2019 Sep 10;74(10):1428–9. [PMID: 30894319]
- Astrup A et al. WHO draft guidelines on dietary saturated and trans fatty acids: time for a new approach? *BMJ*. 2019 Jul 3;366:14137. [PMID: 31270106]
- Grundy SM et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: executive summary. *Circulation*. 2019 Jun 18;139(25):e1046–81. [PMID: 30565953]
- Khera AV et al. Genetic risk, adherence to a healthy lifestyle, and coronary disease. *N Engl J Med*. 2016 Dec 15;375(24):2349–58. [PMID: 27959714]
- Pallazola VA et al. A clinician’s guide to healthy eating for cardiovascular disease prevention. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2019 Aug 1;3(3):251–67. [PMID: 31485563]
- Sotos-Prieto M et al. Association of changes in diet quality with total and cause-specific mortality. *N Engl J Med*. 2017 Jul 13;377(2):143–53. [PMID: 28700845]

Terapi Farmakologis

Ada tujuh kelas obat yang saat ini tersedia untuk dipertimbangkan pada pasien yang memerlukan

pengobatan obat untuk kolesterol tinggi (statin, ezetimibe, penghambat PCSK9, asam lemak omega-3, resin pengikat asam empedu, fibrat, dan niasin). Seperti dibahas di atas, statin adalah landasan dari hampir semua rejimen medis, dan pedoman saat ini menetapkan empat kelompok pasien yang mendapat manfaat dari obat statin (orang dewasa dengan diabetes melitus, mereka yang memiliki ASCVD, kolesterol LDL lebih dari 190 mg / dL, atau 10- risiko tahun ASCVD lebih besar dari 7,5%). Untuk kolesterol LDL, bukti terkuat untuk ezetimibe dan penghambat PCSK9; untuk trigliserida, bukti terkuat untuk menambahkan sediaan asam lemak omega-3 tingkat resep. Ada sedikit bukti untuk penghambat penyerapan kolesterol, fibrat, dan niasin. Asam bempedoat, penghambat adenosin trifosfat sitrat lyase (ACL) — sebuah enzim dua langkah hulu dari HMG-CoA reductase yang merupakan target dari statin — telah disetujui oleh FDA pada tahun 2020 dan merupakan pilihan baru untuk menurunkan LDL (~ 17%) pada pasien dengan intoleransi statin.

**A. Statin (Penghambat
Hydroxymethylglutaryl-
Coenzyme A [HMG-CoA]
Reduktase)**

Statin (HMG-CoA reduktase inhibitor) bekerja dengan cara menghambat enzim pembatas laju dalam pembentukan kolesterol. Sintesis kolesterol di hati berkurang, dengan peningkatan kompensasi reseptor LDL hati (sehingga hati dapat mengambil lebih banyak kolesterol yang dibutuhkannya dari darah) dan penurunan kadar kolesterol LDL yang bersirkulasi sebesar 50% atau lebih di dosis tertinggi. Ada juga peningkatan sederhana dalam kadar HDL, penurunan substansial dalam kadar trigliserida, dan penurunan tajam dalam kadar protein C-reaktif sensitivitas tinggi.

Pedoman AHA / ACC / Multi-society 2018 membagi statin menjadi dua kategori: statin “intensitas tinggi” dan “intensitas sedang” (Tabel 28-2). Statin intensitas tinggi menurunkan kolesterol LDL sekitar 50%. Contohnya termasuk atorvastatin dosis tinggi 40–80 mg / hari dan rosuvastatin 20–40 mg / hari (Tabel 28–3). Statin intensitas sedang menurunkan kolesterol LDL sekitar 30-

50%. Contohnya termasuk simvastatin 20–40 mg / hari, pravastatin 40–80 mg / hari, dan lovastatin 40 mg / hari, serta atorvastatin dosis rendah 10–20 mg / hari dan rosuvastatin 5–10 mg / hari. Semua statin diberikan sekali sehari pada pagi atau sore hari.

Tabel 28–2. Indikasi statin intensitas tinggi dan intensitas sedang: rekomendasi pedoman 2018 AHA / ACC / *Multi-society*.

Indikasi	Rekomendasi Tatalaksana
Terdapat klinis ASCVD	Statin intensitas tinggi atau intensitas moderat jika >75 tahun
Peningkatan LDL primer ≥ 70 mg/dL (4.91 mmol/L)	Statin intensitas tinggi
Umur 40-75 tahun ¹ Adanya diabetes LDL ≥ 70 mg/dL (1.81 mmol/L)	Statin intensitas moderat atau statin intensitas tinggi jika resiko CVD dalam 10 tahun $\geq 7.5\%$ atau ada kriteria pemicu lain
Umur 40-75 tahun Tidak ada tanda klinis ASCVD atau diabetes LDL 70-189 mg/dL (1.81-4.91 mmol/L)	Terapi dengan statin intensitas moderat ke tinggi

¹Durasi diabetes >10 tahun, mikroalbuminuria, penyakit ginjal kronis, indeks ankle brachial <0.9 lebih baik diberi terapi agresif bahkan untuk pasien berumur 20-39 tahun

AHA/ACC, American Heart Association/American College of Cardiology; ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CVD, cardiovascular disease; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein.

Tabel 28–3. Efek obat pengubah lipid yang dipilih (diurutkan menurut abjad).

Obat	Efek Pengubah Lipid		Trigliserida	Dosis Inisial Harian	Dosis Max Harian	Biaya untuk Terapi 30 Hari
	LDL	HDL				
Alicocumab (Praluent)	~45-60%	±	±	75 mg sekali tiap 2 minggu	150 mg sekali tiap 2 minggu	\$540.00 (75 mg tiap 2 minggu)
Atorvastatin (Lipitor)	~25-40%	+5 sd 10%	↓↓	10 mg sekali	80 mg sekali	\$15.60 (20 mg sekali)
Kolestiramin (Questran, dll)	~15-25%	+5%	±	4 g 2 kali sehari	24 mg terbagi	\$84.00 (8g terbagi)
Colesevelam (WelChol)	~10-20%	+10%	±	625 mg, 6-7 tab sekali	625 mg, 6-7 tab sekali	\$673.20 (6 tab sekali)
Colestipol (Colestid)	~15-60%	+5%	±	5 g 2 kali sehari	30 g terbagi	\$141.00 (10 g terbagi)
Evolocumab (Repatha)	~50-60%	±	±	140 mg sekali setiap 2 minggu	420 mg sekali perbulan	\$540.00 (140 mg setiap 2 minggu)
Ezetimibe (Zetia)	~20%	+5%	±	10 mg sekali	10 mg sekali	\$308.43 (10 mg sekali)
Fenofibrat (Tricor, dll)	~10-15%	+15 sd 25%	↓↓	48 mg sekali	145 mg sekali	\$33.60 (145 mg sekali)
Asam finofibrik (Trilipix)	~10-15%	+15 sd 25%	↓↓	45 mg sekali	135 mg sekali	\$160.20 (135 mg sekali)
Fluvastatin (Lescol)	~20-30%	+5 sd 10%	↓	20 mg sekali	40 mg sekali	\$113.40 (20 mg sekali)
Gemfibrozil (Lopid, dll)	~10-15%	+15 sd 20%	↓↓	600 mg sekali	1200 mg terbagi	\$58.20 (600 mg 2)

						kali sehari)
Lomitapide (Juxtapid) ^{2,3}	~40-50% ⁴	~7% ⁴	↓↓	5 mg sekali	60 mg sekali	\$53,656.24 (dosis apapun)
Lovastatin (Mevacor, dll)	~25-40%	+5 sd 10%	↓	10 mg sekali	80 mg terbagi	\$63.00 (20 mg sekali)
Mipomerse n (Kynamro) ^{2,3}	~20-25% ⁵	+11% ⁵	↓	200 mg subkutan sekali seminggu	200 mg subkutan sekali seminggu	\$36,532.96 (200 mg per minggu)
Niacin (OTC, Niaspan)	~15-25%	+25 sd 35%	↓↓	100 mg sekali	3-4.5 g terbagi	\$5.40 (1.5 g 2 kali sehari OTC) \$282.60 (2 g Niaspan)
Asam lemak omega 3 etil ester (Lovaza)			↓↓	4 g sekali	4 g sekali	\$248.40 (4g tiap hari)
Asam lemak omega 3 icosapent ethyl (Vascepa)			↓↓	2 g 2 kali	2 g 2 kali	\$379.20 (2g 2 kali sehari)
Pitavastatin (Livalo, Zypitamag)	~30-40%	+10 sd 25%	↓↓	2 mg sekali	4 mg sekali	\$279.00 (2 mg sekali)
Pravastatin (Pravachol)	~25-40%	+5 sd 10%	↓	20 mg sekali	80 mg sekali	\$75.00 (20 mg sekali)
Rosuvastatin (Crestor)	~40-50%	+10 sd 15%	↓↓	10 mg sekali	40 mg sekali	\$43.20 (20 mg sekali)
Simvastatin (Zocor, dll)	~25-40%	+5 sd 10%	↓↓	5 mg sekali	80 mg sekali	\$1.95 (10 mg sekali)

¹Rata-rata harga (AWP, untuk generik AB-rated ketika tersedia) untuk jumlah yang ditampilkan. Sumber: IBM Micromedex Red Book (versi elektronik) IBM Watson Health, Greenwood Village, CO, USA, Diakses di <https://www.micromedexsolutions.com> (disitasi pada 12 April, 2020), AWP

mungkin tidak secara akurat merepresentasikan harga obat sesungguhnya karena variasi kontraktual yang luas di berbagai institusi.

²Diretriksi pada pasien dengan hiperkolesterolemia familial homozigot

³Peringatan FDA terkait hepatotoksitas

⁴62% pasien juga menerima afaresis plasma lipoprotein

⁵Tidak ada afaresis plasma lipoprotein yang diperbolehkan pada uji klinis OTC, *over the counter*

Nyeri otot terkait statin, dengan kadar kreatin kinase serum normal, terjadi pada hingga 10% pasien, dan seringkali pasien tersebut dapat mentolerir statin setelah ditantang ulang. *Statin-Associated Muscle Symptom Clinical Index* (SAMS-CI) adalah indeks yang berguna untuk membantu membedakan gejala terkait statin dari gejala yang tidak terkait dengan statin. Penyakit otot yang lebih serius, tetapi sangat jarang, termasuk miositis dan rhabdomyolisis, dengan peningkatan kadar kreatin kinase serum yang sedang dan nyata. Penyakit otot tersebut lebih sering terjadi jika statin dikonsumsi dengan niasin atau fibrat, serta dengan eritromisin, obat antijamur, nefazodone, atau siklosporin. Simvastatin pada dosis tertinggi yang disetujui (80 mg) dikaitkan dengan peningkatan risiko cedera otot atau miopati; dosis ini harus digunakan hanya pada pasien yang telah menggunakan simvastatin dengan dosis yang lebih rendah

selama lebih dari 1 tahun tanpa toksisitas otot.

Penyakit hati, dengan peningkatan transaminase serum, adalah efek samping lain yang tidak umum dari terapi statin dan lagi-lagi lebih sering terjadi pada pasien yang juga menggunakan fibrat atau niasin. Produsen statin merekomendasikan pemantauan enzim hati sebelum memulai terapi dan seperti yang diindikasikan secara klinis setelahnya; pedoman saat ini tidak merekomendasikan pemantauan rutin. Gagal hati dapat terjadi tetapi sangat jarang terjadi. Terakhir, terapi statin dikaitkan dengan peningkatan 10% risiko pengembangan diabetes melitus pada individu berisiko (misalnya, mereka yang mengalami sindrom metabolik).

B. Ezetimibe

Ezetimibe bekerja dengan menghambat penyerapan kolesterol makanan dan empedu di usus melalui dinding usus dengan menghambat pengangkut kolesterol. Dosis ezetimibe adalah 10 mg / hari secara oral. Ezetimibe mengurangi kolesterol LDL antara 15% dan 20% bila digunakan sebagai monoterapi, mengurangi protein C-reaktif sensitivitas tinggi, dan selanjutnya dapat

mengurangi LDL pada pasien yang mengonsumsi statin yang tujuan terapeutiknya belum tercapai. Sementara efek menguntungkan dari monoterapi ezetimibe pada hasil kardiovaskular hanya tersedia dari uji coba label terbuka besar, uji coba double-blind IMPROVE-IT menunjukkan bahwa menambahkan ezetimibe ke statin menghasilkan peningkatan kecil 5–10% penurunan risiko relatif relatif dalam kerusakan kardiovaskular. hasil. Pada akhir 7 tahun penelitian, pasien yang memakai ezetimibe-simvastatin mengalami penurunan kejadian kardiovaskular 2% secara absolut dibandingkan dengan pasien yang memakai simvastatin saja. Pedoman saat ini merekomendasikan penambahan terapi ezetimibe ke terapi statin yang dapat ditoleransi secara maksimal pada pasien dengan risiko tinggi untuk CVD yang kolesterol LDL-nya tetap di atas ambang pengobatan 70 mg / dL.

C. Penghambat Konversi Proprotein Subtilisin / Kexin Tipe 9 (PCSK9)

Penghambat PCSK9 sepenuhnya merupakan antibodi monoklonal manusia yang menghambat degradasi reseptor LDL yang dimediasi PCSK9 dan menurunkan

kadar kolesterol LDL hingga 50–60% dan lipoprotein (a) hingga 20–30%. Dua agen, alirocumab dan evolocumab, disetujui untuk digunakan di Amerika Serikat untuk pasien dengan hiperkolesterolemia familial atau CVD yang memerlukan penurunan kolesterol LDL tambahan. Obat disuntikkan secara subkutan setiap 2-4 minggu. Tidak ada peningkatan signifikan pada efek samping yang diamati dibandingkan dengan plasebo. Studi FOURIER (*Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk*) membandingkan evolocumab dengan plasebo pada 27.564 pasien dengan penyakit aterosklerotik mapan yang sudah menggunakan terapi statin; peserta dipantau selama median 2,2 tahun. Kolesterol LDL berkurang 59%. Pasien yang menerima evolocumab plus statin mengalami penurunan 15% pada titik akhir komposit primer kematian kardiovaskular, infark miokard, stroke, masuk rumah sakit karena angina tidak stabil, atau revaskularisasi koroner dan penurunan 20% pada hasil sekunder kematian kardiovaskular, infark miokard, atau stroke. Studi ODYSSEY OUTCOMES merandomisasi 18.924 pasien dengan sindrom koroner akut baru-baru ini

ke alirocumab atau plasebo, menunjukkan penurunan 15% pada titik akhir kardiovaskular komposit primer dan penurunan 15% pada semua penyebab kematian dalam pemeriksaan statistik sekunder setelah median 2,8 tahun tindak lanjut.

Namun, meskipun hasil yang menggembirakan dari beberapa uji klinis, model efektivitas biaya awal menunjukkan bahwa penghambat PCSK9 tidak hemat biaya. Setelah penurunan harga yang nyata pada tahun 2018 dan 2019, penghambat PCSK9 hampir menjadi hemat biaya; namun, pedoman menyarankan bahwa biayanya yang relatif tinggi tetap harus menjadi bagian dari pertimbangan terkait penggunaannya. Pedoman saat ini merekomendasikan penambahan penghambat PCSK9 pada statin pada dosis yang dapat ditoleransi secara maksimal pada pasien dengan risiko sangat tinggi untuk CVD ketika kolesterol LDL dalam pengobatan tetap di atas 70 mg / dL (atau di atas 100 mg / dL pada pasien dengan hiperkolesterolemia familial). Pasien yang dianggap berisiko sangat tinggi untuk CVD termasuk mereka yang baru saja mengalami sindrom koroner akut dalam waktu 12 bulan; beberapa infark miokard atau

stroke sebelumnya; penyakit arteri koroner tidak revaskularisasi yang signifikan; dan penyakit polivaskular (penyakit koroner plus serebrovaskular atau vaskular perifer).

Pada akhir 2020, FDA akan mempertimbangkan persetujuan penghambat PCSK9 baru yang disebut inclisiran yang menggunakan teknologi peredam RNA untuk mengurangi produksi protein PCSK9 oleh hati, memungkinkan pemberian dosis setiap 6 bulan.

D. Sediaan Asam Lemak Omega-3

Asam lemak omega-3 adalah asam lemak esensial yang harus dikonsumsi dalam makanan dan merupakan ciri utama pola makan gaya Mediterania. Dalam dosis farmakologis, sediaan asam lemak omega-3 dapat menurunkan trigliserida hingga 30%, dengan sedikit pengurangan lipoprotein yang mengandung apolipoprotein-B dan protein C-reaktif dengan sensitivitas tinggi. Terapi farmakologis harus dibedakan dari suplemen asam lemak omega-3 makanan. Yang pertama adalah produk yang disetujui FDA yang biasanya diberikan dengan dosis yang jauh lebih tinggi; suplemen

makanan bervariasi, bukti pendukungnya jauh lebih lemah, dan saat ini tidak diatur.

Ada bukti sederhana dari meta-analisis bahwa suplementasi asam lemak omega-3 mengurangi infark miokard, meskipun tanpa penurunan total atau kematian kardiovaskular. Ester omega-3 tidak dikaitkan dengan penurunan kejadian kardiovaskular saat ditambahkan ke terapi statin.

Sebaliknya, etil ikosapen, yang merupakan sediaan hanya asam eicosapentaenoic (EPA) yang sangat dimurnikan, terbukti mengurangi kematian akibat kejadian kardiovaskular, infark miokard nonfatal, stroke nonfatal, revaskularisasi koroner, dan angina tidak stabil sebesar 25% pada pasien yang diobati statin dengan trigliserida lebih besar dari 135 mg / dL pada 8179 orang uji klinis acak REDUCE-IT dibandingkan dengan plasebo minyak mineral. Mekanisme kerja etil icosapent belum jelas tetapi kemungkinan melibatkan berbagai mekanisme di luar penurunan lipid, termasuk aktivitas antiplatelet, aktivitas anti-inflamasi, dan pencegahan aritmia. Pada tahun 2019, FDA memberikan ikosapen etil indikasi luas penggunaannya untuk kejadian CVD yang menurun pada

pasien dengan trigliserida lebih dari 150 mg / dL dan CVD atau diabetes melitus ditambah dua atau lebih faktor risiko tambahan untuk CVD.

E. Resin Pengikat Asam Empedu

Resin pengikat asam empedu termasuk kolestiramin, kolesevelam, dan kolestipol. Di era pra-statin, pengobatan dengan agen-agen ini mengurangi kejadian kejadian koroner pada pria paruh baya sekitar 20%, tanpa efek yang signifikan pada kematian total. Resin bekerja dengan mengikat asam empedu di usus. Penurunan yang dihasilkan dalam sirkulasi enterohepatik menyebabkan hati meningkatkan produksi asam empedu, menggunakan kolesterol hati. Dengan demikian, aktivitas reseptor LDL hati meningkat, dengan penurunan kadar LDL plasma. Kadar trigliserida cenderung meningkat pada beberapa pasien yang diobati dengan resin pengikat asam empedu; resin ini harus digunakan dengan hati-hati pada pasien dengan trigliserida tinggi dan tidak sama sekali pada pasien yang memiliki kadar trigliserida di atas 500 mg / dL. Dokter dapat mengantisipasi penurunan 15-25% pada

tingkat kolesterol LDL, dengan efek yang tidak signifikan pada tingkat HDL.

Agen ini sering menyebabkan gejala gastrointestinal, seperti sembelit dan gas. Mereka dapat mengganggu penyerapan vitamin yang larut dalam lemak (sehingga mempersulit manajemen pasien yang menerima warfarin) dan dapat mengikat obat lain di usus. Penggunaan bersamaan dari psyllium dapat memperbaiki efek samping gastrointestinal.

F. Turunan Asam Fibrat

Fibrat adalah agonis reseptor alfa (PPAR-alfa) yang diaktifkan proliferasi peroksisom yang menghasilkan penurunan trigliserida plasma yang signifikan dan peningkatan kolesterol HDL. Mereka menurunkan kadar LDL sekitar 10–15% (meskipun hasilnya bervariasi) dan kadar trigliserida sekitar 40% dan meningkatkan kadar HDL sekitar 15–20%. Turunan asam fibrat atau fibrat yang disetujui untuk digunakan di Amerika Serikat adalah gemfibrozil dan fenofibrate. Ciprofibrate dan bezafibrate juga tersedia untuk digunakan secara internasional.

Monoterapi Gemfibrozil ditemukan mengurangi angka PJK pada pria paruh baya hiperkolesterolemia yang bebas dari penyakit koroner menurut *Helsinki Heart Study*. Efeknya diamati hanya di antara mereka yang juga memiliki kadar kolesterol HDL rendah dan kadar trigliserida tinggi. Dalam studi Veteran Affairs, monoterapi gemfibrozil juga terbukti mengurangi kejadian kardiovaskular pada pria dengan penyakit jantung koroner yang ada yang kelainan lipid utamanya adalah kolesterol HDL rendah. Tidak ada efek pada semua penyebab kematian.

Namun, fibrat belum terbukti mengurangi kejadian kardiovaskular pada semua pasien CVD atau diabetes yang diobati dengan statin. Misalnya, dalam studi ACCORD, penambahan fenofibrate ke statin pada pasien dengan diabetes dan peningkatan trigliserida ringan tidak menghasilkan manfaat.

Dosis gemfibrozil yang biasa adalah 600 mg sekali atau dua kali sehari. Efek sampingnya termasuk kolelitiasis, hepatitis, dan miositis. Insiden dari dua kondisi terakhir mungkin lebih tinggi di antara pasien yang juga menggunakan agen penurun lipid lainnya.

Fenofibrate, 48-145 mg setiap hari, dapat digunakan dan memiliki efek samping yang sedikit lebih sedikit dibandingkan gemfibrozil. Resin adalah satu-satunya obat pengubah lipid yang dianggap aman untuk kehamilan.

G. Niasin (Asam Nikotinat)

Niasin mengurangi produksi partikel VLDL, dengan penurunan sekunder LDL dan peningkatan kadar kolesterol HDL. Efek rata-rata dari terapi niasin dosis penuh adalah penurunan kolesterol LDL sebesar 15-25% dan peningkatan kolesterol HDL sebesar 25-35%.

Ada sangat sedikit bukti yang mendukung penggunaan niasin di era modern. Dalam dua uji klinis penting yang besar, AIM-HIGH dan HPS2-THRIVE, niasin pelepasan yang diperpanjang tidak mengurangi kejadian kardiovaskular ketika ditambahkan ke terapi statin pada pasien berisiko tinggi. Oleh karena itu, niasin sebaiknya jarang digunakan.

Algoritma Tatalakasana

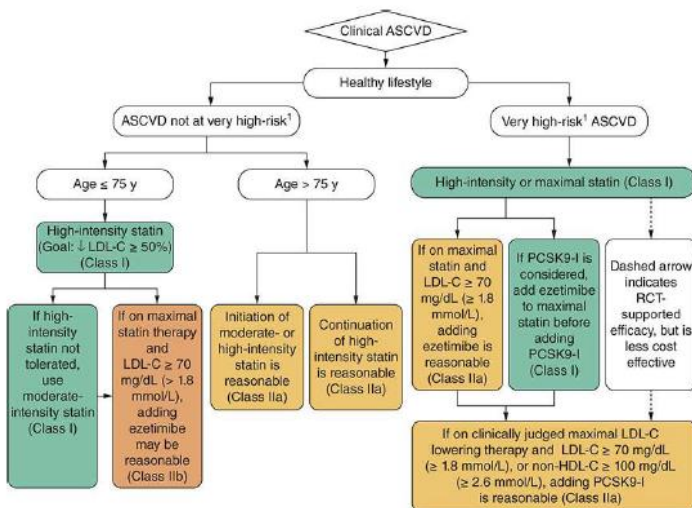
Untuk pasien yang memerlukan obat pengubah lipid, HMG-CoA reductase inhibitor (statin) direkomendasikan.

Pada pasien dengan CVD, dosis ini harus ditoleransi secara maksimal.

Terapi kombinasi diindikasikan untuk (1) pasien dengan hiperkolesterolemia familial dengan kolesterol LDL yang sedang dirawat di atas 100 mg / dL; (2) pasien dengan CVD yang sudah ada dengan kolesterol LDL dalam pengobatan yang tetap di atas 70 mg / dL; (3) banyak pasien berisiko tinggi dengan trigliserida lebih dari 150 mg / dL atau kolesterol non-HDL lebih dari 100 mg / dL.

Pasien dengan hiperkolesterolemia familial heterozigot atau CVD prematur mungkin memerlukan dua atau lebih obat untuk berada di bawah ambang pengobatan, sedangkan mereka yang tidak CVD (pencegahan primer) lebih jarang membutuhkan beberapa obat. Pedoman AHA / ACC / Multi-masyarakat 2018 merekomendasikan penambahan ezetimibe pada pasien berisiko tinggi, sementara mencadangkan terapi penghambat PCSK9 untuk pasien berisiko sangat tinggi atau mereka yang menggunakan terapi statin yang dapat ditoleransi secara maksimal dan ezetimibe dengan kolesterol LDL masih tidak di bawah 70 mg / dL (Gambar

28-2). Khususnya, pedoman *European Society of Cardiology* 2019 telah mendukung tujuan pengobatan kolesterol LDL kurang dari 55 mg / dL pada pasien berisiko sangat tinggi. Pedoman lain, termasuk *American Diabetes Association* dan *National Lipid Association*, telah mendukung penggunaan icosapent ethyl pada pasien berisiko tinggi dengan CVD atau diabetes dan trigliserida dalam pengobatan yang lebih besar dari 150 mg / dL.



¹Kelompok berisiko sangat tinggi termasuk pasien dengan sindrom koroner akut baru dalam 12 bulan terakhir; riwayat infark miokardium multipel atau stroke; penyakit arteri koroner signifikan yang tidak di revaskularisasi; dan penyakit polivaskular (koroner + serebrovaskular atau vaskular perifer)

(Kelas 1 = Rekomendasi kuat [keuntungan >>> resiko]; Kelas IIa = rekomendasi moderat kuat [keuntungan >> resiko]; Kelas IIb = rekomendasi lemah [keuntungan > resiko])

HDL-C, *high density lipoprotein cholesterol*; LDL-C, *low density lipoprotein cholesterol*; PCSK9-I, *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor*; RCT, *randomized controlled trial*

Gambar 28–2. Algoritma pengobatan klinis untuk pasien dengan penyakit kardiovaskular aterosklerotik (ASCVD). (Digunakan, dengan izin, dari Grundy SM et al. 2018 AHA / ACC / AACVPR / AAPA / ABC / ACPM / ADA / AGS / APhA / ASPC / NLA / PCNA pedoman tentang pengelolaan kolesterol darah: ringkasan eksekutif. Sirkulasi. 2019 18 Juni; 139 (25): e1046–81. © 2018 American Heart Association, Inc.)

Pasien dengan hiperkolesterolemia familial homozigot mungkin memerlukan plasmaferesis dan / atau terapi penurunan lipid khusus yang disetujui secara khusus untuk populasi ini (**Tabel 28–3**).

Bhatt DL et al; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019 Jan 3;380(1):11–22. [PMID: 30415628]

Grundy SM et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: executive summary. *Circulation.* 2019 Jun 18;139(25):e1046–81. [PMID: 30565953]

- Karmali KN et al. Drugs for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: an overview of systematic reviews. *JAMA Cardiol.* 2016 Jun 1;1(3):341–9. [PMID: 27438118]
- Mach F et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020 Jan 1;41(1):111–88. [PMID: 31504418]
- Mark DB et al. PCSK9 inhibitors and the choice between innovation, efficiency, and affordability. *JAMA.* 2017 Aug 22;318(8):711–2. [PMID: 28829851]
- Orringer CE et al. National Lipid Association Scientific Statement on the use of icosapent ethyl in statin-treated patients with elevated triglycerides and high or very-high ASCVD risk. *J Clin Lipidol.* 2019 Nov–Dec;13(6):860–72. [PMID: 31787586]
- Rosenson RS et al. Optimizing cholesterol treatment in patients with muscle complaints. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Sep 5;70(10):1290–301. [PMID: 28859793]
- Rosenson RS et al. The Statin-Associated Muscle Symptom Clinical Index (SAMS-CI): revision for clinical use, content validation, and inter-rater reliability. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2017 Apr;31(2):179–86. [PMID: 28421332]
- Sabatine MS et al. Clinical benefit of evolocumab by severity and extent of coronary artery disease. *Circulation.* 2018 Aug 21;138(8):756–66. [PMID: 29626068]
- Schwartz GG et al; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J*

- Med. 2018 Nov 29;379(22):2097–107. [PMID: 30403574]
- Wiggins BS et al. Recommendations for management of clinically significant drug-drug interactions with statins and select agents used in patients with cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016 Nov 22;134(21):e468–95. [PMID: 27754879]

KADAR TRIGLISERIDA DARAH TINGGI

Pasien dengan kadar trigliserida serum yang sangat tinggi (lebih dari 1000 mg / dL) berisiko mengalami pankreatitis. Patofisiologinya tidak pasti, karena pankreatitis tidak pernah berkembang pada beberapa pasien dengan kadar trigliserida yang sangat tinggi. Kebanyakan pasien dengan kelainan bawaan pada metabolisme trigliserida hadir di masa kanak-kanak; pankreatitis yang diinduksi hipertrigliseridemia yang pertama kali muncul pada orang dewasa lebih sering disebabkan oleh masalah yang didapat dalam metabolisme lipid.

Meskipun tidak ada kadar trigliserida yang jelas yang dapat memprediksi pankreatitis, sebagian besar dokter menangani tingkat puasa di atas 500 mg / dL (5 mmol / L). Risiko pankreatitis mungkin lebih terkait

dengan tingkat trigliserida setelah konsumsi makanan berlemak. Karena peningkatan trigliserida pasca makan tidak dapat dihindari jika makanan yang mengandung lemak dimakan, kadar trigliserida puasa pada orang yang rentan terhadap pankreatitis harus dijaga jauh di bawah tingkat itu.

Terapi utama untuk kadar trigliserida tinggi adalah diet, menghindari alkohol, gula sederhana, pati olahan, dan asam lemak jenuh dan trans, serta membatasi kalori total. Pengendalian penyebab sekunder dari kadar trigliserida tinggi juga dapat membantu. Pada pasien dengan trigliserida puasa lebih dari atau sama dengan 500 mg / dL (5 mmol / L) meskipun telah memenuhi diet yang memadai — dan tentunya pada mereka dengan episode pankreatitis sebelumnya — terapi dengan obat penurun trigliserida (misalnya, statin, omega-3). preparat, atau turunan asam fibrat) diindikasikan. Kombinasi obat-obatan ini juga dapat digunakan.

Saat ini, terapi farmakologis ditujukan pada pasien dengan trigliserida lebih dari 150 mg / dL (1,5 mmol / L) disediakan untuk pasien yang menderita CVD dengan kolesterol LDL yang terkontrol baik menggunakan terapi

yang dapat ditoleransi secara maksimal dengan statin atau agen lain. Saat ini, data terkuat adalah dengan menggunakan icosapent ethyl.

Bhatt DL et al; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019 Jan 3;380(1):11–22. [PMID: 30415628]

Chaudhry R et al. Pharmacological treatment options for severe hypertriglyceridemia and familial chylomicronemia syndrome. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018 Jun;11(6):589–98. [PMID: 29842811]

Orringer CE et al. National Lipid Association Scientific Statement on the use of icosapent ethyl in statin-treated patients with elevated triglycerides and high or very-high ASCVD risk. *J Clin Lipidol*. 2019 Nov–Dec;13(6):860–72. [PMID: 31787586]

Rygiel K. Hypertriglyceridemia—common causes, prevention and treatment strategies. *Curr Cardiol Rev*. 2018 Mar 14;14(1):67–76. [PMID: 29366425]

Saeed A et al. Remnant-like particle cholesterol, low-density lipoprotein triglycerides, and incident cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Jul 10;72(2):156–69. [PMID: 29976289]

Wiesner P et al. Triglycerides: a reappraisal. *Trends Cardiovasc Med*. 2017 Aug;27(6):428–32. [PMID: 28438398]

